



AUSGEGEBEN AM
2. FEBRUAR 1956

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr. 938 566

KLASSE 30h - GRUPPE 902

K 17147 Wa/30h

Hans Köhler, Mainz-Mombach, und Erwin Schmidt, Mainz-Gonsenheim
sind als Erfinder genannt worden

Hans Köhler, Mainz-Mombach, und Erwin Schmidt, Mainz-Gonsenheim

Verfahren zur Herstellung von lager- und zerfallfähigen Arzneimitteltabletten

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 22. Februar 1953 an

Patentanmeldung bekanntgemacht am 4. August 1955

Patenterteilung bekanntgemacht am 5. Januar 1956

Bei der Herstellung von Arzneimittelmischungen und in diesen können chemische und physikalische Erscheinungen auftreten, die in den Arzneien ungewollte und sogar schädliche Veränderungen oder Umsetzungen erzeugen. Zumeist sind diese Umsetzungen chemischer Art. Auf physikalischem Grunde beruht das Feuchtwerden von Pulvermischungen z. B. durch Einwirkung von Kristallwasser oder Herabsetzung von Schmelzpunkten auf
10 Zimmerwärme oder durch die beim Verreiben bzw. beim Tablettenpressen erzeugte Temperatur. Je nach Geschwindigkeit der Umsetzung treten die Veränderungen sofort oder manchmal erst nach längerer Zeit auf.

15 So hat es sich beispielsweise gezeigt, daß Codeinphosphat mit Acetylsalicylsäure in Tablettenform nicht ohne weiteres haltbar ist, weil sich derartige Tabletten nach kurzer Lagerzeit verfärben und fleckig werden. Es ist anzunehmen, daß vor allen

Dingen das Kristallwasser des Codeinphosphats diese Störungen hervorruft. Bereits beim Pressen der Tabletten oder schon nach kurzer Zeit tritt der unangenehme Geruch nach freier Essigsäure auf, ein Zeichen dafür, daß die Acetylsalicylsäure sich in ihre beiden Komponenten Salicylsäure und
25 Essigsäure gespalten hat, während die bereits genannte Verfärbung auf das Vorhandensein von freier Salicylsäure hinweist. Diese Verfärbung entsteht durch Reaktion mit minimalen Spuren von Eisen, welche durch die Eisenteile der Tablettenmaschine in die Tabletten gelangt sind. Das Arznei-
30 mittel hat dadurch nicht nur äußerlich, sondern auch in seinem Wirkungswert und in seiner Verträglichkeit beim Patienten beinahe vollständig seine Bedeutung verloren.

35 Es wurde gefunden, daß dieser Nachteil bei leicht zersetzlichen Substanzen, wie z. B. Acetylsalicylsäure, durch entsprechende Vorbereitung und

Bearbeitung eines oder mehrerer Bestandteile des Tablettengutes verhindert werden kann. Diese Vorbereitung erfolgt z. B. in folgender Weise:

Die Acetylsalicylsäure wird auf die übliche Weise in die Granulatform übergeführt (Körnchengröße etwa Sieb 3 DAB 6) und schonend aber vollständig getrocknet. Die erforderliche Menge Granulat wird dann in einem langsam rotierenden Dragierkessel gegeben und dort mit Hilfe eines Einstreusiebes langsam mit einer hochdispersen guthaftenden Kieselsäure eingepudert. Dieses Verfahren hat den großen Vorteil, daß jedes einzelne Körnchen des Acetylsalicylsäuregranulates bei entsprechender Neigung des Dragierkesselbodens für sich frei rollt und in die Unebenheiten und Vertiefungen der Oberfläche der einzelnen Körnchen die außerordentlich haftfähige, hochdisperse Kieselsäure aufnimmt. Es erfolgt also ein Überziehen der leicht zersetzlichen Substanz mit einer Schutzschicht auf trockenem Wege.

Zu der so vorbereiteten Substanz können weitere Arzneimittel, wie z. B. das erwähnte mit Acetylsalicylsäure unverträgliche Codeinphosphat, in Pulver- oder Granulatform zugegeben werden, um dann nach Zufügen der üblichen Tablettenhilfsmittel zu lagerfähigen und haltbaren Tabletten verformt zu werden.

Es wurde weiterhin gefunden, daß das beschriebene Überziehverfahren mit hochdisperser, guthaftender Kieselsäure im Dragierkessel nicht nur die leicht zersetzliche Substanz isoliert und schützt und dadurch eine Reaktion mit einer anderen Komponente verhindert, sondern, daß diese Trennschicht von hochdisperser Kieselsäure auch wesentlich zum schnellen Zerfall der Tabletten bei Gebrauch auch nach langer Lagerdauer beiträgt.

Diese Erkenntnis gab dazu Veranlassung, einen oder mehrere der Bestandteile von Gemischen, die beim Preßvorgang, der mitunter bei einem Druck bis zu 6 t vor sich geht, dazu neigen, infolge der Schmelzpunkte und Kristallformen ihrer Komponenten, d. h. infolge deren physikalischen Eigenschaften, so ineinander zu verbacken, daß die Tablette sehr hart wird und dadurch die Fähigkeit verliert, nach dem Einnehmen wieder in ihre einzelnen Wirkkomponenten zu zerfallen, ebenfalls mit Kieselsäure zu überziehen und das Gemisch der Bestandteile erst danach zu Tabletten zu verpressen.

Es wurde gefunden, daß beispielsweise eine Tablette mit den Komponenten Coffein, Salicylamid und Phenacetin infolge der sich beeinflussenden Schmelzpunkte von Phenacetin und Salicylamid einerseits und der Kristallformen von Coffein und Salicylamid andererseits trotz hoher Dosierung eines Sprengmittels beim Gebrauch nicht zerfällt. Wird aber das Salicylamid in Granulatform nach dem oben beschriebenen Verfahren mit hochdisperser Kieselsäure überzogen, dann ist diese Tablette in 3 bis 4 Sekunden zerfallen und behält auch bei langer Lagerdauer diese günstige Zerfallzeit bei. Außerdem erfolgt der Zerfall der Tablette nicht in unregelmäßig große Stücke, sondern in feine Teilchen.

In gleicher Weise lassen sich z. B. auch folgende unverträgliche Arzneimittelmischungen tablettieren: Acetylsalicylsäure mit Verbindungen der Pyrazolgruppe (Antipyrin, Pyramidon usw.), Phenyl-dimethylpyrazolon cum Coffeino citrico mit Phenacetin, Coffeinum Natrium benzoicum und salicylicum mit Verbindungen der Pyrazolgruppe, Phenacetin mit Salicylsäure und Verbindungen der Phenolgruppe (z. B. Salicylamid), Acetylsalicylsäure mit Chinin, Chinin mit Verbindungen der Pyrazolgruppe.

Es ist zwar bereits bekannt, zur Herstellung von Brausetabletten mit antineuralgischen Wirkstoffen, die Hauptbestandteile dieser Tabletten, nämlich Bicarbonate einerseits und Zitronen- oder Weinsäure andererseits, durch Tränken oder Bestäuben mit Salicylsäure, Acetylsalicylsäure oder deren Salzen gegen vorzeitige Umsetzung miteinander zu schützen. Abgesehen davon, daß die Eignung namentlich der Acetylsalicylsäure für diesen Zweck wenig wahrscheinlich ist, ist auch das benutzte Einstäubemittel nicht mit der gemäß vorliegender Erfindung benutzten hochdispersen Kieselsäure vergleichbar, da die früher vorgeschlagenen Säuren selbst pharmakologisch wirksam und mit vielen anderen Arzneistoffen unverträglich sind. Demgegenüber bietet die Verwendung der Kieselsäure zum Einstäuben den Vorteil, daß damit nur ein wirklich indifferenten Zusatz in die Arzneimittelnzubereitungen hineingebracht wird, der in allen Fällen wirksam ist.

Man hat ferner schon beim Mahlen von Acetylsalicylsäure in Kugelmøhlen zur Erzielung besonders großer Feinheit sogenannte Zwischenlagerungsmittel zugegeben, worunter u. a. auch feinverteilte Kieselsäure zu verstehen ist. Der Zweck dieser Zusätze ist aber nur eine Erhöhung der Mahlfeinheit und eine Beschleunigung des Mahlvorganges. Daß dadurch irgendwelche bestehenden Unverträglichkeiten in Arzneimittelmischungen beseitigt werden können, und zwar auch bei anderen Stoffgemischen als solchen mit Acetylsalicylsäure, war aus dem bekannten Verfahren nicht zu entnehmen.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von lager- und zerfallfähigen Arzneimitteltabletten aus miteinander verträglichen oder nicht verträglichen Bestandteilen, dadurch gekennzeichnet, daß vor dem Tablettenpreßvorgang mindestens einer der Bestandteile unbearbeitet oder in Granulatform mit guthaftender hochdisperser Kieselsäure überzogen wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Überziehen des oder der Bestandteile mit der isolierenden Kieselsäureschicht im Dragierkessel derart vorgenommen wird, daß jedes einzelne Bestandteilkörnchen für sich frei rollt und sich mit Kieselsäure überzieht.

Angezogene Druckschriften:
Deutsche Patentschrift Nr. 859 519;
USA.-Patentschrift Nr. 2 293 359.